

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 078**

51 Int. Cl.:

**A61L 2/08** (2006.01)

**A61L 2/20** (2006.01)

**A61L 2/07** (2006.01)

**B65B 55/08** (2006.01)

**C08L 23/22** (2006.01)

**A61L 101/38** (2006.01)

**A61L 101/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2006 E 06802165 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 1940476**

54 Título: **Métodos de esterilización de dispositivos de sellado elastomérico**

30 Prioridad:

**26.08.2005 US 711845 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.09.2015**

73 Titular/es:

**BECTON DICKINSON AND COMPANY (100.0%)  
One Becton Drive  
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**ZHAO, XIA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 545 078 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos de esterilización de dispositivos de sellado elastomérico

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a métodos de esterilización de dispositivos de sellado utilizados en jeringas y otros dispositivos de recipientes sanitarios por irradiación y tratamiento en autoclave de los mismos.

10

Descripción de la técnica relacionada

Los elastómeros se utilizan en muchas aplicaciones importantes y críticas en dispositivos sanitarios y envases farmacéuticos. Como una clase de materiales, sus características únicas, tales como la flexibilidad, elasticidad, extensibilidad y capacidad de sellado, han probado ser particularmente muy adecuadas para productos tales como catéteres, puntas de jeringa, artículos de vial de fármacos, sitios de inyección, tubos, guantes y mangueras. Tres elastómeros termoestables sintéticos primarios se utilizan típicamente en aplicaciones médicas: caucho de poliisopreno, caucho de silicona, y caucho de butilo. De los tres cauchos, el caucho de butilo ha sido la elección más común para artículos debido a su alta pureza y resistencia a la permeación que le permite al caucho proteger a los fármacos sensibles al oxígeno y al agua.

20

Las puntas o pistones de émbolo de jeringas típicamente están hechas de un material compresible, elástico tal como caucho de butilo, debido a la capacidad del caucho vulcanizado para proporcionar un sello entre el émbolo y la carcasa interior de la jeringa. Las puntas de émbolo, al igual que otros equipos utilizados en el cuidado y tratamiento de pacientes, tienen que cumplir con los estándares de alto rendimiento, tal como la capacidad de proporcionar un sello apretado entre el émbolo y el cilindro de la jeringa.

25

Muchas técnicas de esterilización están disponibles hoy en día para esterilizar dispositivos sanitarios para eliminar organismos vivientes tales como bacterias, levaduras, mohos y virus. Las técnicas de esterilización comúnmente utilizadas para dispositivos sanitarios incluyen autoclave, óxido de etileno (EtO) o irradiación gamma, así como sistemas más recientemente introducidos que involucran plasma de gas a baja temperatura y esterilizantes en fase de vapor.

30

Una técnica de esterilización común es la esterilización con vapor o autoclave, que es un proceso relativamente simple que expone un dispositivo, por ejemplo, a vapor saturado a temperaturas de más de 120 °C durante un mínimo de veinte minutos a una presión de aproximadamente 120 kPa (Booth, A.F. "Sterilization of Medical Devices", Buffalo Grove, Illinois: Interpharm Press, 1999). El proceso se lleva a cabo habitualmente en un contenedor de presión diseñada para soportar la temperatura y presión elevada para matar microorganismos por medio de la destrucción metabólica y componentes estructurales esenciales para su replicación. La autoclave es el método de elección para la esterilización de equipo quirúrgico resistente al calor y fluido intravenoso ya que es un rápido proceso eficiente, confiable, relativamente simple que no da lugar a residuos tóxicos. Sin embargo, la autoclave puede conducir a la hidrólisis, el ablandamiento o la degradación de muchos polímeros biomédicos que conducen a cambios inaceptables en propiedades mecánicas (Anderson, J.M. et al., "Implants and Devices", Biomaterials Science, eds. Ratner, B.D. et al., Academic Press: Londres, pp. 415 a 420).

35

40

La esterilización por radiación en forma de radiación ionizante se utiliza comúnmente en hospitales para dispositivos sanitarios tales como catéteres, artículos quirúrgicos y herramientas de cuidados críticos. La irradiación gamma es la forma más popular de esterilización por radiación y se utiliza típicamente cuando los materiales son sensibles a la alta temperatura de la autoclave pero son compatibles con radiación ionizante. El efecto bactericida de la irradiación gamma ejerce su efecto microbicida por medio de la oxidación de tejido biológico, y por consiguiente proporciona un método sencillo, rápido y eficaz de la esterilización. Los rayos gamma se utilizan ya sea a partir desde una fuente de isótopos de cobalto-60 (Co) o desde una fuente de electrones acelerados generados por máquinas. Se consiguen exposiciones suficientes cuando los materiales a esterilizar se mueven alrededor de una fuente de <sup>60</sup>Co expuesta por un período de tiempo definido. La dosis validada más comúnmente utilizada para la esterilización de dispositivos sanitarios es 25 kGy (Booth, A.F. "Sterilization of Medical Devices", Buffalo Grove, Illinois: Interpharm. Press, 1999). El uso de irradiación gamma presenta varias desventajas, sin embargo, incluyendo los costos de capital elevados y cambios físicos en algunos biomateriales, tales como la fragilización, decoloración, generación de olores, rigidización, ablandamiento, un aumento o disminución en la temperatura de fusión y disminuciones en el peso molecular.

50

55

Por lo tanto, a pesar de la disponibilidad de una amplia gama de técnicas de esterilización ningún proceso de esterilización solo es capaz de esterilizar todos los dispositivos sanitarios sin efectos adversos que son causados principalmente por incompatibilidades entre el material utilizado en el dispositivo sanitario y los parámetros del proceso de esterilización. Las puntas de émbolo de jeringas hechas de caucho de butilo puro se puede tratar en autoclave sin efectos adversos pero no son estables a la radiación, en forma especial bajo condiciones de estrés, lo que da lugar a que el sello entre la punta del émbolo y la carcasa interior de la jeringa quede comprometido y provoque fugas de los contenidos de la jeringa.

60

65

- 5 EP 0164583 describe un método para la esterilización de un contenedor que comprende un tapón hecho de caucho de butilo que comprende los pasos del tratamiento del contenedor y el tapón para la esterilización por radiación antes de que el contenedor está herméticamente cerrada con el tapón, y una vez que el contenedor se ha llenado con el miembro del tapón, luego de esterilización con vapor a alta presión también enseña que el material del tapón debe consistir en un caucho de butilo y un elastómero (100 a 200 partes en peso de poliisobutileno y 100 a 200 partes en peso de caucho de butilo reticulado, ambos basados en 100 partes en peso del elastómero).
- 10 US 6.331.174 describe un método para la esterilización de una jeringa desechable preensamblada que comprende los pasos del tratamiento con rayos gamma y óxido de etileno, en donde la jeringa comprende una tapa protectora hecha de un material de caucho.
- 15 EP 1227126 describe un material de caucho adecuado para el tratamiento de radiación a llevarse a cabo con el propósito de esterilización.
- 20 WO 83/00158 describe artículos de caucho, particularmente recipientes sanitarios, que comprenden materiales que son suaves, flexibles, esencialmente libres de extraíbles, y capaces de resistir altas temperaturas presentes en la autoclave. Los materiales comprenden un caucho termoplástico que comprende una mezcla de caucho de butilo y un copolímero de estireno elastomérico.
- 25 Existe una necesidad, por lo tanto, de proporcionar métodos de esterilización para dispositivos sanitarios tales como puntas de émbolo de jeringas por el uso de composiciones que pueden soportar el proceso de esterilización y mantener estándares de alto rendimiento.
- 30 **COMPENDIO DE LA INVENCION**  
La presente invención proporciona un método de esterilización de un artículo de caucho según la reivindicación 1.  
La presente invención también proporciona un método de esterilización de un recipiente según la reivindicación 2.  
La presente invención además proporciona un método de esterilización de un recipiente prellenado según la reivindicación 3.  
Las realizaciones preferidas de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes.
- 35 La presente descripción proporciona aún además artículos de caucho y cierres de caucho compuestos por la preparación de una composición de caucho de butilo y 5% a 50% en peso de un copolímero elastomérico sobre una base del peso total de la composición en la que la composición de caucho se encuentra reticulada antes de la irradiación.
- 40 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**  
La presente invención proporciona un método mejorado de esterilización de artículos de caucho que se puede utilizar, por ejemplo, como tapones o puntas de émbolo de jeringas para recipientes sanitarios. El método comprende los pasos de la irradiación del artículo de caucho con radiación ionizante, en donde el artículo de caucho se prepara a partir de una composición que comprende caucho de butilo y 5% a 50% en peso de un polímero elastomérico sobre una base del peso total de la composición, y luego la exposición del artículo de caucho irradiado a un gas de esterilización durante un período de tiempo suficiente para esterilizar el artículo de caucho. Los recipientes y artículos de caucho que se ensamblan, desensamblan, o recipientes prellenados que comprenden tales artículos de caucho se pueden esterilizar por medio del mismo método.
- 45 50 Como se emplea en esta memoria, "ensamblar" los recipientes y artículos de caucho se refiere a recipientes en los que los artículos de caucho se insertan en los mismos.  
Los usos adecuados para los artículos de caucho o cierres esterilizados de la presente invención incluyen, sin limitación, tapones tales como los utilizados en puntas de émbolo de jeringas o cierres utilizados para cerrar la  
55 abertura de los recipientes de recolección de sangre de evacuación médica.  
El artículo de caucho se prepara a partir de por lo menos un caucho de butilo y por lo menos un polímero elastomérico. El caucho de butilo adecuado útil en el método de la presente invención incluye copolímeros de isobutileno (97 a 98%) e isopreno (2 a 3%). El caucho de butilo se puede halogenar con cloro o bromo. Los vulcanizados de caucho de butilo adecuados pueden proporcionar una buena resistencia a la abrasión, una excelente impermeabilidad a los gases, una alta constante dieléctrica, una excelente resistencia al envejecimiento y a la luz solar, y calidades superiores de absorción de choques y de amortiguación de vibraciones a artículos formados a partir de los mismos.
- 60 65 Los copolímeros elastoméricos que se utilizan en la presente invención son copolímeros de estireno tales como copolímeros de estireno-butadieno (SBR o SBS, por sus siglas en inglés), polímeros de bloque de estireno-isopreno

(SIS, por sus siglas en inglés) o estireno-isopreno/butadieno (SIBS, por sus siglas en inglés), en los que el contenido de estireno en el copolímero de bloque de estireno varía de 10% a 70%, y preferiblemente de 20% a 50%.

5 Por lo general, los copolímeros de bloque de estireno (SBC, por sus siglas en inglés) consisten en por lo menos tres bloques, a saber, dos bloques extremos de poliestireno duro y un bloque medio suave, elastomérico (polibutadieno, poliisopreno, ya sea o no parcialmente hidrogenado). Por lo general, los bloques duros y blandos son inmiscibles de manera que, en una escala microscópica, los bloques de poliestireno puedan formar dominios separados en la matriz de caucho, lo que proporciona de ese modo reticulaciones físicas en el caucho.

10 Los SBC adecuados se pueden preparar por cualquier método adecuado conocido para aquéllos con experiencia en la técnica, tal como polimerización viva aniónica con un catalizador organometálico, tal como butilitio, como iniciador. El peso molecular de los SBC típicamente varía de 100.000 a 300.000 g/mol.

15 En un ejemplo no limitativo, en medios no polares y para las concentraciones típicas de iniciador y los pesos moleculares de los polímeros, la microestructura de los bloques medios de SBC pueden ser aproximadamente de la siguiente manera: el bloque medio de butadieno teniendo 35% de cis-1,4, 55% de trans-1,4, y 9% de 1,2 inserción (de vinilo); y el bloque medio de isopreno teniendo 70% de cis-1,4, 25% de trans-1,4, y 5% 1,2 o 3,4 inserción (de vinilo).

20 Debido a la presencia de enlaces dobles en los bloques medios polidiénicos, tanto los SBS como los SIS pueden ser vulnerables a la degradación térmica y oxidativa. Para el polibutadieno, la degradación típicamente se produce a través de la reticulación y para el poliisopreno a través de la cadena de escisión. Por medio de la hidrogenación selectiva del bloque medio, el SBC, puede volverse sustancialmente más estable. Para mejorar la estabilidad termo-oxidativa, la estabilidad UV y/o la resistencia a la tensión de los copolímeros elastoméricos de la presente invención, por lo menos se hidrogenan en forma parcial; es decir, se hidrogena 10% a 90% de los enlaces dobles del bloque medio de polidieno.

30 La reticulación de la composición de caucho de la presente invención se puede llevar a cabo por el uso de un agente reticulante adecuado, tal como, por ejemplo y sin limitación, 1,1-di(t-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, t-butilcumilperóxido, di-cumilperóxido, 2,5-dimetil-2,5-di(t-butilperoxi)hexano o -hexin-3, t-butilperoxiisopropilcarbonato, benzoilperóxido, di-t-butilperóxido, 2,2'-di-t-butil-peroxibutano, di-isobutilperóxido, 3-benzoilperoxi-3-metilbutiltrietilsilano, ácido pertrimelítico de éster tri-t-butílico, 3,3',4,4'-tetra(t-butilperoxicarbonil)-benzofenona, di-t-butilperóxido, t-butilperoxibenzoato o 2,5-di(t-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano.

35 La proporción del agente reticulante en la composición de caucho de la presente invención puede variar de 0,5% a 5% en peso sobre una base del peso total de la composición.

40 Se cree, sin estar sujeto a la teoría, que el paso de procesamiento final de irradiación gamma de la composición de caucho de la presente invención optimiza el curado químico previo de la composición de caucho.

En forma adicional, la composición de caucho de la presente invención puede incluir, sin limitación, antioxidantes y/o agentes de refuerzo inorgánicos para preservar la estabilidad de la composición de caucho.

45 Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo y sin limitación, 2,6-di-t-butil-p-cresol, n-.beta.-(4'-hidroxi-3',5'-di-t-butilfenil)propionato o tetraquis[metileno-3(3',5'-d-t-butil-4-hidroxifenil)propionato]metano, en una proporción que oscila de 0,05% a 1% en peso sobre una base del peso total de la composición. La adición de uno o más antioxidantes a la composición de caucho de la presente invención se desea porque los antioxidantes son capaces de interrumpir el proceso de degradación de autooxidación. La autooxidación se inicia por calor, luz, tensión mecánica, residuos de catalizador o reacción con impurezas, lo que da lugar a la decoloración, cambios de viscosidad, formación de carbón y/o agrietamiento de materiales orgánicos, tales como la composición de caucho de la presente invención.

55 Los agentes de refuerzo inorgánicos adecuados que se pueden añadir a la composición de caucho de la presente invención puede incluir, por ejemplo y sin limitación, rellenos de tipo sílice, arcillas u óxido de titanio, que se utilizan para mejorar la conductividad térmica y eléctrica durante la reticulación de la composición de caucho, lo que da lugar a la reticulación uniforme y la prevención de la deformación de la composición de caucho. La cantidad del agente de refuerzo inorgánico añadido a la composición de caucho puede variar de 3% a 7 % en peso sobre una base del peso total de la composición.

60 Los agentes de refuerzo orgánicos adecuados que se pueden añadir a la composición de caucho de la presente invención puede incluir, por ejemplo y sin limitación, polvo de polietileno de peso molecular ultra alto, polietileno (PE, por sus siglas en inglés), polipropileno (PP, por sus siglas en inglés), policarbonato (PC, por sus siglas en inglés), polibutadieno (BR, por sus siglas en inglés), 1,2-resinas de tipo butadieno estireno unido (SBR) o de polisulfona en una proporción que oscila de 20% a 30% en peso sobre una base del peso total de la composición.

65 Los artículos de caucho irradiados, esterilizados de la presente invención son capaces de mantener estándares de

rendimiento superiores con respecto a la capacidad de sellado, la capacidad de recuperación de la tensión y la elasticidad en comparación con composiciones de caucho esterilizadas similares que no se han irradiado antes de la esterilización.

5 Para los propósitos de la presente invención, los recipientes pretenden incluir, pero no se limitan a, diversos dispositivos sanitarios y productos, jeringas, viales, tubos de recolección de sangre evacuada, cartuchos, botellas y otros recipientes de diversos tamaños y formas para contener un medio, en particular un medio de fluido. Los recipientes pueden ser reutilizables o desechables, y pueden tener un propósito médico, veterinario, o no médico. La presente invención está particularmente dirigida a jeringas.

10

El gas de esterilización que se utiliza en los métodos de la presente invención es vapor.

15 Los recipientes adecuados que se puede utilizar en la presente invención incluyen, sin limitación, recipientes que son estables a la radiación, es decir, capaces de mantener su integridad con respecto a propiedades tales como la resistencia, la fuga, la permeabilidad de gas y el color, cuando se someten a irradiación. Esto se puede lograr por medio de la construcción del recipiente de una composición de poliolefina que por su naturaleza es estable a la radiación, o que incluye aditivos con el fin de impartir estabilidad a la radiación al polímero. Por ejemplo, el recipiente puede estar construido de un copolímero de olefina cíclica (COC, por sus siglas en inglés), que por su naturaleza se considera que es estable cuando se expone a radiación ionizante.

20 Más deseablemente, el recipiente puede estar construido de una composición de poliolefina que incluye un aditivo de estabilización de la radiación para impartir estabilidad de la radiación al recipiente, tal como un aditivo de movilización que contribuye a la estabilidad de la radiación del recipiente. Son particularmente útiles las composiciones poliméricas estables de radiación preparadas de acuerdo con las Patentes de los Estados Unidos Números. 4.959.402 y 4.994.552.

25 El medio de prellenado dentro del recipiente de la presente invención puede ser un fluido terapéutico o un fluido no terapéutico, que incluye materiales tales como soluciones de lavado, agentes de contraste, agentes farmacéuticos o vacunas. Por ejemplo, el medio puede ser una solución salina, o puede ser un fármaco para administración parenteral para el cuerpo. Después de la irradiación del recipiente prellenado de acuerdo con los métodos de la presente invención, el medio debe mantener propiedades específicas dentro de los requisitos de la farmacopea, tales como un pH entre 4,5 y 7,0, una absorbancia ultravioleta de menos de 0,2 a una longitud de onda entre 220 y 340 nm, y de menos de 3,4 ppm de sustancias oxidables.

30 En el presente método, el artículo de caucho, opcionalmente en combinación con un recipiente sin llenar o prellenado, se expone a radiación ionizante. La radiación ionizante utilizada para procesar la composición de caucho, los recipientes y/o los recipientes prellenados de la presente invención puede incluir, sin limitación, irradiación gamma tales como Cobalto 60 que utiliza cualquier dispositivo de radiación gamma conocido. La cantidad de radiación gamma depende de la cantidad de masa presente y por consiguiente puede variar de 10 kGy a 60 kGy, preferiblemente de 35 a 55 kGy.

35 En el caso de los recipientes prellenados, se pueden irradiar en cualquier punto después del llenado. Deseablemente, el recipiente se sella después de llenarse con el medio y antes de la irradiación. En particularmente las realizaciones deseables, el dispositivo sanitario se envasa dentro de un recipiente o envase separado tal como un blíster, como se conoce en la técnica. En tal caso, la irradiación gamma se puede llevar a cabo en el dispositivo después de que se haya contenido dentro del envase final.

40 En los métodos de la presente invención, el recipiente del artículo de caucho irradiado y/o recipiente prellenado se exponen a un gas de esterilización dentro de un dispositivo de esterilización, tal como un dispositivo de autoclave, suficiente para esterilizar el artículo, recipiente o recipiente prellenado. El período de tiempo puede variar de 30 a 40 minutos, en el que la temperatura del vapor es por lo menos 120 °C, pero puede variar de 120 °C a 130 °C, y en el que la presión dentro de la autoclave puede variar de 103,4 kPa a 206,8 kPa (15 psi a 30 psi). Un dispositivo de autoclave adecuado que se puede utilizar de acuerdo con los métodos de la presente invención incluye, sin limitación, la autoclave Vernitron 2000M fabricada por Alfa Medical.

45 Las ventajas de la irradiación de los artículos de caucho de la presente invención antes de la esterilización de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen mantener el porcentaje de cepa de los artículos de caucho y evitar fugas a través del tiempo.

50 Como se emplea en esta memoria, la frase "cepa porcentaje" tiene la intención de referirse al grado de la capacidad de sellado, la capacidad de recuperación de la tensión y la elasticidad de la composición de caucho utilizada en la presente invención. En particular, la cepa porcentaje de un material cuantifica la deformación del elastómero después de romperse, es decir, mientras mayor sea la cepa porcentaje, más grande será la capacidad de sellado, la capacidad de recuperación de la tensión y la elasticidad del material.

55 La presente invención se describe más particularmente en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOSEJEMPLO 1

5 El Ejemplo 1 establece un ejemplo comparativo que demuestra la capacidad de autoclave de los tapones de la jeringa de caucho de butilo/SBR de acuerdo con la presente invención con y sin procesamiento de irradiación previa, según lo determinado por una prueba de Medición de Cepa. El propósito de la prueba es cuantificar el grado de sello en una jeringa como una función de interferencia del cilindro del tapón; es decir, el grado de fuerza de fricción producida por el contacto físico entre un tapón y la pared interior de un cilindro de jeringa; y para determinar la capacidad de una jeringa de mantener un sello durante su vida útil por medio de la medición de la cepa porcentaje antes del ensamblaje y la reducción de la cepa porcentaje a través del tiempo, y luego correlacionar estas mediciones con los resultados de la prueba de la fuga del tapón.

15 Se proporcionaron un conjunto de 10 de cada uno de los tapones de caucho, 10 ml de cilindros de jeringa y varillas de émbolos para cada uno de los siguientes grupos:

20 Grupo 1: grupo de control - las jeringas y tapones preparados a partir de caucho butílico de bromo y un copolímero de estireno-butadieno (fabricados por Helvoet Pharma) que no recibieron irradiación o esterilización en autoclave;  
 Grupo 2: esterilización en únicamente autoclave; y  
 Grupo 3: irradiación antes de la esterilización en autoclave de acuerdo con los métodos de la presente invención.

25 También se proporciona un Sistema de Medición Micro-Vu, un calibrador de taladros de dial, un pasador sostenedor del tapón para sostener el émbolo de la jeringa y un bloque en v para sostener el cilindro de la jeringa.

30 El Grupo 2 consistió en jeringas llenadas que tienen tapones de acuerdo con la presente invención insertados en las mismas. En el Grupo 3, se llevó a cabo la irradiación en jeringas sin llenar y tapones que utilizan irradiación gamma en una cantidad que varió de 40 a 45 kGy, después de la cual se llenaron las jeringas y los tapones insertados. Las jeringas y los tapones de los Grupos 2 y 3 luego se sometieron a autoclave durante 30 minutos a 122 °C.

35 Antes de insertar el tapón en el cilindro de la jeringa, se midió el diámetro exterior del tapón (OD, por sus siglas en inglés) a través del nervio frontal en dos planos de 90° por el uso de un comparador óptico, se posicionó el tapón en una varilla de émbolos roscada que se colocó en el pasador sostenedor del tapón y se midió el diámetro interior del cilindro de la jeringa (ID, por sus siglas en inglés) con el calibrador de taladros de dial en dos planos de 90°.

Se llevaron a cabo dos mediciones de prueba de cepa: una prueba inicial inmediatamente después del tratamiento en autoclave de los Grupos 2 y 3 (Tiempo 0), y una segunda prueba 12 semanas más tarde.

40 Para calcular la cepa porcentaje del material, se calcularon el OD del tapón y el ID del cilindro promedio por el uso de la siguiente ecuación:

$$\text{Promedio} = (\text{medición de } 0^\circ + \text{medición de } 90^\circ) / 2$$

45 Se calculó la interferencia (fuerza de fricción) y la cepa porcentaje de cada jeringa por el uso de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Interferencia} = \text{OD del Tapón} - \text{ID del Cilindro}$$

$$\text{\% de Cepa} = (\text{Interferencia} / \text{OD del Tapón}) \times 100$$

50 Los resultados de esta prueba se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Los datos muestran que en el Tiempo 0, la cepa porcentaje fue 0,35% para tapones autoclavados únicamente (Grupo 2), 0,92 % para tapones sometidos a un procesamiento de irradiación antes de la autoclave de acuerdo con la presente invención (Grupo 3), y 2,91% para tapones de control (sin irradiación o esterilización en autoclave). Por consiguiente, en comparación con los controles, los tapones que se sometieron a únicamente autoclave exhibieron una reducción de 88% en la cepa porcentaje. Cuando se irradiaron los tapones antes de la autoclave, la reducción en la cepa porcentaje en comparación con los controles fue 68%. Por consiguiente, si bien tanto el Grupo 2 como el Grupo 3 exhibieron una reducción en la cepa porcentaje cuando se compararon con el grupo de control, los tapones de caucho que se irradiaron antes de la autoclave exhibieron un 20% menos de disminución en la cepa porcentaje en comparación con los tapones de caucho que no se irradiaron antes de la autoclave.

65 Doce semanas después del tratamiento en autoclave, la cepa porcentaje fue 0,65% para tapones autoclavados únicamente (Grupo 2) y 0,96 % para tapones irradiados antes de la autoclave (Grupo 3), lo que fue una reducción del 78% en la cepa porcentaje para tapones que se sometieron a únicamente autoclave en comparación con los controles, una reducción del 67% en la cepa porcentaje para tapones sometidos a un procesamiento de irradiación

antes de la autoclave en comparación con los controles. Por consiguiente, doce semanas después del tratamiento en autoclave, la cepa porcentaje exhibida por medio de los tapones de caucho en los Grupos 2 y 3 se incrementó en sus valores iniciales de acuerdo con lo medido en el Tiempo 0 en 46% 1%, respectivamente.

- 5 Esta prueba demuestra que el procesamiento de irradiación antes de la esterilización en autoclave tuvo un efecto sustancial en la preservación de la capacidad de sellado, la capacidad de recuperación de la tensión y la elasticidad de los tapones de caucho de la composición de caucho de butilo/SBR de la presente invención.

#### EJEMPLO 2

- 10 El Ejemplo 2 establece un ejemplo comparativo que demuestra la capacidad de autoclave de los tapones de la jeringa de caucho de butilo/SBR de acuerdo con la presente invención con y sin procesamiento de irradiación previa, según lo determinado por una Prueba de Desprendimiento Manual. Esta prueba se llevó a cabo para probar las propiedades sellantes de los tapones de caucho de butilo/SBR.

- 15 Se proporcionaron un conjunto de 70 de cada uno de los tapones de caucho, 10 ml de cilindros de jeringas y varillas de émbolos para cada uno de los tres grupos como se describió con anterioridad en el Ejemplo 1.

- 20 La prueba consistió en la aplicación de una ligera presión hacia adelante con la mano a la varilla de émbolos con la punta del cilindro de la jeringa apuntando hacia arriba con el fin de determinar si el sello del tapón de goma se mantuvo intacto o se desprendió.

- 25 Los resultados de esta prueba se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Los datos muestran que en el Tiempo 0, todos los tapones de caucho que se sometieron a únicamente autoclave (Grupo 2) así como los tapones de caucho que se irradiaron antes de la autoclave (Grupo 3) fueron capaces de mantener sus propiedades sellantes, sin que ninguno de los tapones de caucho se desprendiera en respuesta a la presión manual. Doce semanas después del tratamiento en autoclave, sin embargo, aquellos tapones del Grupo 2 (únicamente autoclavados) tuvieron una tasa de falla de 38 de 70, mientras que aquellos tapones de caucho del Grupo 3 (irradiación antes de la esterilización en autoclave) tuvieron una tasa de falla cero, y por consiguiente mantuvieron sus propiedades sellantes.

- 30 Esta prueba demuestra que aquellos tapones que se irradiaron antes de la autoclave fueron capaces de mantener sus propiedades sellantes doce semanas después de la esterilización en autoclave, mientras que más de la mitad de los tapones que se sometieron a únicamente autoclave perdieron su propiedad sellante después de doce semanas.

#### EJEMPLO 3

- 35 El Ejemplo 3 establece un ejemplo comparativo que demuestra la capacidad de autoclave de los tapones de la jeringa de caucho de butilo/SBR de acuerdo con la presente invención con y sin procesamiento de irradiación previa, según lo determinado por una prueba de Fuga de Presión. Esta prueba se llevó a cabo para probar si existe alguna fuga allá del sello del tapón de goma de una jeringa prellenada ensamblada.

- 40 Se proporcionaron un conjunto de 70 de cada uno de los tapones de caucho, 10 ml de cilindros de jeringas y varillas de émbolos para cada uno de los tres grupos como se describió con anterioridad en el Ejemplo 1.

- 45 También se proporcionó un accesorio de presión B-D/ISO (un accesorio comúnmente utilizado y conocido por aquéllos con experiencia en la técnica para ejercer una presión específica sobre un objeto, y que lleva a cabo de acuerdo con los estándares de la Organización Internacional para la Estandarización), un tanque de presión, una línea neumática con regulador y medidor, pesos y agua desionizada.

- 50 Se inspeccionaron las jeringas prellenadas en búsqueda de fluido entre los nervios del tapón de caucho antes de las pruebas. Se llevaron a cabo las inspecciones a 45,72 cm (18 pulgadas) a simple vista bajo buenas condiciones de iluminación.

- 55 En el Tiempo 0, se desprendió el sello del tapón de caucho (como se describió con anterioridad en la prueba de "Desprendimiento") y se desprendió cualquier burbuja de aire de la cara del tapón de caucho al tocar el cilindro suavemente con los dedos. Luego se examinó la jeringa en búsqueda de fluido entre los nervios del tapón. No se probó ninguna jeringa para detectar fugas que tenía fuga en el tapón. Con el nervio de sellado del tapón alineado en la lectura de la escala a volumen completo, se orientó la varilla de émbolos como visto desde el extremo con los nervios formando una "X" y no un "+", para lograr la deflexión máxima de la varilla de émbolos en relación con la posición axial de la jeringa. En el extremo de presionar el pulgar de la varilla de émbolos, se colgó un peso de carga lateral. Se presurizó la jeringa de la siguiente manera: la presión de carga lateral fue de 3 newtons, el peso de carga lateral fue de 306 gramos; y la presión interna fue 300 kPa o 43,5 psi. Se mantuvo la presión durante 30 segundos. Se colocó el borde del nervio frontal del tapón de caucho en el volumen máximo de la escala cuando se presurizó la jeringa y se colgó el peso. Se tuvo cuidado de que no hubiese burbujas de aire en contacto con la cara del tapón durante la prueba.

- 65 Se inspeccionaron las jeringas probadas en búsqueda de fuga de fluido más allá del sello del tapón de caucho en el

primer nervio del tapón de caucho. Se quitaron las jeringas del accesorio presión y se reemplazaron las tapas de la punta. Se examinaron todas jeringas que fallaron la prueba para determinar la causa del fracaso tal como materia extraña en el área del sello o un tapón de caucho dañado.

5 Los resultados de esta prueba se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Los datos muestran que en el Tiempo 0, todos los tapones de caucho que se sometieron a únicamente autoclave (Grupo 2) así como los tapones de caucho que se irradiaron antes de la autoclave (Grupo 3) pasaron la prueba y no dejaron escapar líquido más allá del sello del tapón de caucho. Doce semanas después de la esterilización en autoclave, sin embargo, 15 de 70 tapones del Grupo 2 (únicamente autoclave) dejaron escapar fluido más allá del sello del tapón, mientras que ninguno de los tapones del Grupo 3 (irradiación antes de la esterilización en autoclave) dejó escapar fluido.

15 Esta prueba demostró, de manera similar a la Prueba de Desprendimiento Manual, que aquellos tapones de caucho que se irradiaron antes de la autoclave fueron capaces de mantener su sello doce semanas después de la esterilización en autoclave, mientras que 21% de los tapones que se sometieron a únicamente autoclave perdieron sus propiedades sellantes después de doce semanas.

**EJEMPLO 4**

20 El Ejemplo 4 establece un ejemplo comparativo que demuestra la capacidad de autoclave de los tapones de la jeringa de caucho de butilo/SBR de acuerdo con la presente invención con y sin procesamiento de irradiación previa, según lo determinado por una prueba de Filtración de Tinte. Esta prueba se llevó a cabo para probar el sello en la interfaz del cilindro y la tapa de la punta de las muestras de jeringa.

25 Se proporcionaron un conjunto de 70 de cada uno de los tapones de caucho, 10 ml de cilindros de jeringas y varillas de émbolos para cada uno de los tres grupos como se describió con anterioridad en el Ejemplo 1. También se proporcionó un tinte azul de metilo (0,1%), una campana de vidrio configurada con una bomba de vacío y un medidor de presión.

30 Se llenó la campana de vidrio con suficiente tinte azul de metilo para cubrir completamente los cilindros de jeringa. Se insertó un alambre en el diámetro interior de un cilindro de jeringa vacío. Se insertó un tapón de caucho en el cilindro tres cuartos del hasta abajo de la brida por ventilación con el alambre para permitir que todo el exceso de aire escape. Luego se quitó el alambre del cilindro de la jeringa. Se colocaron las jeringas en la campana de vidrio, asegurándose de que todas estuviesen completamente sumergidas en el tinte azul de metilo. Se evacuó la campana de vidrio a una presión residual de 75 kPa ± 5 kPa (equivalente a 26,3 kPa, 3,8 psi o 7,7 pulgadas de Hg de vacío), que se mantuvo durante 30 minutos. Luego se restauró la cámara de vacío a la presión atmosférica y se mantuvo durante 30 minutos. Luego se quitaron las jeringas de la solución de tinte pero no se enjuagaron. Se untaron cuidadosamente las jeringas con una toalla de papel para eliminar cualquier goteo de tinte. Se tuvo cuidado de no perturbar o quitar las tapas de la punta. Se examinó visualmente el interior del cilindro en búsqueda de cualquier rastro de tinte. Si se observó tinte dentro del cilindro, se observó como un fracaso. Se dejaron secar las jeringas durante la noche hasta 24 horas en un horno de 140 °F (60 °C). Después del secado, se desenroscó cuidadosamente la tapa de la punta y se examinaron el cono del cilindro y el diámetro interior de la tapa de la punta en búsqueda de cualquier rastro del tinte. La observación de tinte en el cono del cilindro y/o diámetro interior de la tapa de la punta constituyó un fracaso.

45 Los resultados de esta prueba se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Los datos muestran que en el Tiempo 0 así como a 12 semanas después de la esterilización en autoclave, todas las muestras pasaron la prueba, y ninguno de los conos del cilindro o el diámetro interior de las tapas de la punta de cilindros de la jeringa de ya sea el Grupo 2 o el Grupo 3 mostró rastro alguno de filtración de tinte.

50 Esta prueba demuestra que todos los tapones de caucho tuvieron buenas propiedades sellantes en la interfaz de la jeringa cilindro y la tapa de la punta de la jeringa inmediatamente posterior a la esterilización en autoclave así como después de 12 semanas.

Tabla 1

Muestra Núm.	1		2		3	
	No estéril	Esterilización Únicamente en Autoclave		Irradiación Procesada y Esterilización en Autoclave		
Envejecimiento a 40 °C/75% de HR	0	0	12 semanas	0	12 semanas	
Cepa, %	2,91	0,35	0,65	0,92	0,96	
Prueba de Desprendimiento Manual	NA	0/70 Fallaron	38/70 Fallaron	0/70 Fallaron	0/67 Fallaron	
Prueba de Fuga de Presión	NA	0/70 Fallaron	15/70 Fallaron	0/70 Fallaron	0/67 Fallaron	
Prueba de Fuga de Tinte	NA	0/10 Fallaron	0/10 Fallaron	0/10 Fallaron	0/10 Fallaron	

55

## REIVINDICACIONES

1. Un método de esterilización de un artículo de caucho que comprende los pasos de:
  - 5 a) la irradiación de un artículo de caucho con radiación ionizante, en donde el artículo de caucho se prepara a partir de una composición que comprende caucho de butilo y 5% a 50% en peso de un copolímero de bloque de estireno elastomérico que consiste en por lo menos tres bloques de dos bloques extremos de poliestireno duro y un bloque medio elastomérico blando seleccionado de polibutadieno y poliisopreno, y en donde 10% a 90% de los enlaces dobles del bloque medio de polidieno se encuentran hidrogenados; y
  - 10 b) la exposición del artículo de caucho irradiado a un gas de esterilización durante un período de tiempo suficiente para esterilizar el artículo de caucho, en donde el gas de esterilización es vapor.
2. Un método de esterilización de un recipiente que comprende los pasos de:
  - 15 a) la irradiación de un recipiente que comprende un cuerpo de recipiente y un cierre de caucho que se encuentran ensamblados o sin ensamblar con radiación ionizante, en donde el cierre de caucho se prepara a partir de una composición que comprende caucho de butilo y 5% a 50% en peso de un copolímero de bloque de estireno elastomérico que consiste en por lo menos tres bloques de dos bloques extremos de poliestireno duro y un bloque medio elastomérico blando seleccionado de polibutadieno y poliisopreno, y en donde 10% a 90% de los enlaces dobles del bloque medio de polidieno se encuentran hidrogenados; y
  - 20 b) la exposición del recipiente irradiado y el cierre de caucho a un gas de esterilización durante un período de tiempo suficiente para esterilizar el recipiente y el cierre de caucho, en donde el gas de esterilización es vapor.
3. Un método de esterilización de un recipiente prellenado que comprende los pasos de:
  - 25 a) la irradiación de un recipiente prellenado que comprende un cuerpo de recipiente, un cierre de caucho, y un medio de fluido contenido en el mismo con radiación ionizante, en donde el cierre de caucho se prepara a partir de una composición que comprende caucho de butilo y 5% a 50% en peso de un copolímero de bloque de estireno elastomérico que consiste en por lo menos tres bloques de dos bloques extremos de poliestireno duro y un bloque medio elastomérico blando seleccionado de polibutadieno y poliisopreno, y en donde 10% a 90% de los enlaces dobles del bloque medio de polidieno se encuentran hidrogenados; y
  - 30 b) la exposición del recipiente prellenado irradiado a un gas de esterilización durante un período de tiempo suficiente para esterilizar el recipiente prellenado, en donde el gas de esterilización es vapor.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el artículo de caucho es un cierre de caucho.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en donde el artículo de caucho es un tapón.
6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en donde el recipiente es un recipiente sanitario.
7. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el caucho de butilo se selecciona del grupo que consiste en caucho butílico de bromo y caucho butílico de cloro.
8. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el copolímero de estireno elastomérico se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de estireno-butadieno (SBS, por sus siglas en inglés), un copolímero de estireno-isopreno (SIS, por sus siglas en inglés) y un copolímero de estireno-isopreno/butadieno (SIBS, por sus siglas en inglés).
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el porcentaje de estireno en el copolímero de estireno-butadieno varía de 20% a 50% sobre una base del peso total del copolímero.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde la composición comprende además un agente reticulante.
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende además el paso de la reticulación en forma química de la composición antes de la irradiación.
12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde la composición comprende además por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en antioxidantes y agentes de refuerzo inorgánicos.
13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el período de tiempo al cual el artículo de caucho irradiado se expone al gas de esterilización varía de 30 a 40 minutos.

## ES 2 545 078 T3

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el gas de esterilización se encuentra a una temperatura de por lo menos 120 °C y la composición de caucho irradiada se expone al gas de esterilización a una presión de 103,4 kPa (15 psi) durante un período de tiempo de por lo menos 30 minutos.
- 5 15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde la radiación ionizante es radiación gamma.
16. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 en donde dicho copolímero de estireno elastomérico es un copolímero de estireno-butadieno (SBR, por sus siglas en inglés).
- 10 17. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 en donde dicho copolímero de estireno elastomérico se selecciona de:
- 15 – un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS, por sus siglas en inglés) en el que el bloque medio de butadieno tiene 35% de cis-1,4, 55% de trans-1,4, y 9% de 1,2 inserción (de vinilo), o
- un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS, por sus siglas en inglés) en el que el bloque medio de isopreno tiene 70% de cis-1,4, 25% de trans-1,4, y 5% 1,2 o 3,4 inserción (de vinilo).